

THESIS

MUNICH

1965

V4r

**Wirkung eines Sympathiko- und eines Para-
sympathikolytikums auf Hoden und Nebenhoden
beim Kaninchen**

Wilhelm Schefels



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153516_0009

Aus der Abteilung für Andrologie und Künstliche Besamung der
Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München
Leiter: Prof. Dr. W. LEIDL

WIRKUNG EINES SYMPATHIKO- UND EINES
PARASYMPATHIKOLYTIKUMS AUF HODEN
UND NEBENHODEN BEIM KANINCHEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Wilhelm Schefels
aus Moers

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. L. KOTTER

Referent: Prof. Dr. W. LEIDL

Tag der Promotion: 26. Februar 1965

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. LITERATUR	2
1. Anatomische Grundlagen	2
a) Der Aufbau des vegetativen Nervensystems	2
b) Die vegetative Innervation von Nebenhoden und Hoden	3
2. Physiologische Grundlagen	6
a) Die Wirkung des vegetativen Nervensystems auf die einzelnen Organe	6
b) Die Wirkung des vegetativen Nervensystems auf die männlichen Geschlechtsorgane	7
c) Pathophysiologie	8
3. Literaturangaben über die Beeinflussung der Sexualfunktionen durch vegetativ wirksame Pharmaka	9
A. Guanethidin (Ismelin)	9
a) Chemischer Aufbau	9
b) Allgemeine Wirkungsweise	10
c) Wirkung auf die männlichen Geschlechts- organe	10
B. Diphenyl-piperidinoäthyl-azetamid (Hö 9980)	11
a) Chemischer Aufbau und Wirkung	11
b) Vergleich Hö 9980 - Atropin	12
B'. Die Wirkung von Atropin auf die männlichen Geschlechtsorgane	12
C. Andere vegetativ wirksame Mittel	12

	Seite
III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	14
1. Tiermaterial	14
2. Versuchsanordnung	14
3. Versuchsdauer und Dosierung	14
4. Herstellung der Präparate	15
5. Ergebnisse	15
a) Hodengewichte	15
b) Tubulidurchmesser	18
c) Beurteilung der histologischen Schnitte	21
d) Nebenhodengewicht und Nebenhodenspermien	21
IV. DISKUSSION	25
V. ZUSAMMENFASSUNG	28
VI. LITERATURVERZEICHNIS	32

I. EINLEITUNG

Seit einigen Jahren werden in der Medizin in immer größerem Umfange Mittel verwendet, die eine bestimmte Wirkung auf das vegetative Nervensystem ausüben. So sehr diese Mittel einen Fortschritt in der Behandlung der verschiedensten Erkrankungen, sowie einen Fortschritt in der Vervollkommnung der Narkose darstellen, so ist man sich doch nicht immer der Tatsache bewußt gewesen, daß ihre Verwendung oft einen entscheidenden Eingriff in ein wohlgeordnetes und kompliziertes System bedeutet. Meist wurde man erst durch die Nebenwirkungen dieser Pharmaka dazu gebracht, ihren Einfluß auf einzelne Organe oder Organsysteme zu studieren.

Beim Menschen führte z. B. die Behandlung der Hypertonie mit dem sympathikolytisch wirkenden Guanethidin zu Ejakulationsstörungen. Diese Nebenerscheinungen zwangen oft dazu, die Behandlung mit diesem Mittel abzubrechen. Beim Tier stellte man bei weiblichen Individuen nach Verabreichung von Tranquilizern, die bekanntlich auch eine Wirkung auf das vegetative Nervensystem entfalten, Zyklusstörungen fest. - Diese und andere Beobachtungen führten erneut zu der Frage nach der Steuerung der Sexualfunktionen durch das vegetative Nervensystem. Während die vegetative Steuerung des weiblichen Zyklus weitgehend geklärt werden konnte, ist über die Bedeutung von Sympathikus und Parasympathikus für die männlichen Sexualfunktionen wenig bekannt.

Es wurde mir die Aufgabe gestellt, mit Hilfe eines Sympathiko- und eines Parasympathikolytikums die Wirkung von Sympathikus und Parasympathikus auf die Hoden- und Nebenhodenfunktionen beim Kaninchen zu untersuchen. Insbesondere sollte geklärt werden, ob man nach der Verabreichung von vegetativ wirksamen Pharmaka mit Störungen in der Spermio-genese zu rechnen hat.

II. LITERATUR

1. Anatomische Grundlagen

a) Der Aufbau des vegetativen Nervensystems

Wenn man heute versucht, sich an Hand der Literatur ein Bild von der morphologischen Organisation des vegetativen Nervensystems zu machen, dann stößt man zwangsläufig auf das klassische Schema, das nach Gedankengängen von Gaskell und Langley ausgeführt und seither in mannigfaltiger Weise ergänzt und modifiziert wurde. Das ursprüngliche Schema zeigt als Ursprung der vegetativen Nervenfasern den thoraco-lumbalen sowie den bulbär-cranialen und lumbosacralen Bereich des Rückenmarks, wobei der erstere Anteil als Sympathikus und der zweite als Parasympathikus bezeichnet wird.

Dieses Schema wird den heutigen Vorstellungen vom vegetativen Nervensystem nicht mehr gerecht, denn es zeigt weder die übergeordneten Zentren im Zwischenhirn und ihre Verbindungen zum Cortex, noch das aus dem Nukleus intermediomedialis stammende parasympathische System. Auch über die Endausbreitung der vegetativen Fasern sagt dieses Schema nichts aus.

Heute besteht kein Zweifel mehr daran, daß das Zwischenhirn und hier besonders der Hypothalamus Sitz lebenswichtiger vegetativer Zentren ist. Diese Zentren sind nach Hess (24) die nervösen Organisatoren, denen es zukommt, die höheren vegetativen Leistungen zu koordinieren und zu regulieren.

Histologisch gesehen bestehen diese Zentren aus einer Ansammlung von multipolaren Ganglienzellen, mit ein, zwei oder mehreren Zellkernen (Hagen 22).

Im Rahmen dieser Arbeit müssen besonders jene Zellgruppen interessieren, die im Tuber cinereum liegen und eine Beziehung zur Hypophyse haben. Aus Teilen dieser Zellgruppen geht der Tractus supraoptico-hypophyseus hervor, dessen Fasern über den Hypophysenstiel verlaufen

und sich im Hypophysenhinterlappen aufzweigen (Spatz 52). Außerdem ziehen aus hypophysennahen Kernansammlungen des Hypothalamus Fasern als Tractus tubero-hypophyseus ebenfalls zum Hypophysenhinterlappen (Spatz, Diepen, Gaupp 51). Sie stehen im Bereich der Zona externa infundibuli mit der Pars infundibularis des Hypophysenvorderlappens in Verbindung. Über die Art der Reizübertragung von Hypothalamus zur Hypophyse oder umgekehrt bestehen heute noch Meinungsverschiedenheiten, doch steht es fest, daß gerade in diesem Teil des Zwischenhirns "eine synergistische Kopplung der neuralen und hormonalen Regulationen" stattfindet (Monnier 41).

Diesen vegetativen Zentren untergeordnet sind Kernansammlungen im Mesencephalon, Rhombencephalon und im Rückenmark. Sie dienen in erster Linie dem Aufbau der viszeralen Reflexe und haben damit eine gewisse Eigenständigkeit (Monnier 41). Von ihnen gehen jene Nervenfasern aus, die das eigentliche periphere vegetative Nervensystem bilden. Sie werden alle, ob sie dem sympathischen oder dem parasympathischen Teil angehören, auf ihrem Weg zum Erfolgsorgan in mindestens einem Ganglion umgeschaltet, so daß man von prae- und postganglionären Fasern spricht. Beim Sympathikus findet diese Umschaltung im Grenzstrang oder in einem der großen Ganglienansammlungen des Kopfes, des Halses oder der Körperhöhlen statt, beim Parasympathikus dagegen in einem weiter peripher gelegenen Ganglion oder im Erfolgsorgan selbst.

Anatomisch darstellbar ist nur der Sympathikus, dessen Fasern alle über den Grenzstrang laufen und die im Körper ein mehr oder minder großes Geflecht aufbauen. Man kann den Sympathikus in einen Hals-, Brust-, Bauch- und Beckenteil gliedern (Clara 10).

Der Parasympathikus dagegen ist nicht in allen seinen Abschnitten anatomisch darstellbar (Ausnahmen: N. vagus, Nn. pelvici). Seine Fasern ziehen teilweise mit den Gehirn- und Rückenmarksnerven einher, um auf diese Weise zu den Erfolgsorganen zu gelangen.

b) Die vegetative Innervation von Nebenhoden und Hoden

Im folgenden soll nun die vegetative Innervation von Nebenhoden und Hoden beschrieben werden. Dazu ist es nötig, den Verlauf der vegetati-

ven Fasern in Bauch- und Beckenhöhle genauer zu betrachten. Die anatomischen Verhältnisse, wie man sie beim Menschen vorfindet, ersieht man am besten aus folgendem Schema.

Wurzeln	Primärgeflechte	Sekundärgeflechte
1. Rr. viscerales aus dem untersten Brust- und den ersten beiden Lendenganglien des Grenzstranges	Plexus coeliacus	1. Pl. phrenicus 2. Pl. suprarenalis 3. Pl. spermaticus Er entsteht mit zwei Wurzeln teils aus dem Pl. renalis, teils aus dem Pl. intermesentericus und zieht mit der Art. spermatica zum Hoden.
2. Nn. splanchnici major et minor		4. Pl. gastricus cran. 5. Pl. hepaticus 6. Pl. lienalis 7. Pl. mesentericus cran.
3. Rr. abdominales der Nn. vagi		1. Pl. mesentericus caud. (Verbindung zum Pl. pelvicus)
4. N. phrenicus dexter		2. Untere Wurzel des Pl. spermaticus
1. Verbindungszweige mit Pl. coeliacus	Plexus intermesentericus	
2. Rr. viscerales aus den benachbarten Grenzstrangganglien		
3. Nn. splanchnici beider Seiten		
1. Pl. coeliacus und Pl. renalis	Plexus hypogastricus sup.	Der Pl. hypogastricus sup. bildet zwei Schenkel, die beide in den Pl. pelvicus einstrahlen.
2. Pl. intermesentericus		
3. Rr. viscerales aus den untersten Lendenganglien des Grenzstranges		
4. Nn. splanchnici lumbales		

Wurzeln	Primärgeflechte	Sekundärgeflechte
1. Pl. hypogastricus sup.		1. Pl. rectalis caud.
2. Rr. viscerales aus den Sakralganglien des Grenzstranges	Plexus	2. Pl. vesicalis
3. Nn. splanchnici sacrales aus den 2. und 3. Sakralganglien	pelvicus s. hypogastricus inf.	3. <u>Pl. deferentialis</u> begleitet Ductus deferens von der Am- pulle bis zum Neben- hodenschwanz
4. <u>Nn. pelvici</u> meist aus S ₃ und S ₄ oder aus S ₂ bis S ₅		4. Pl. prostaticus 5. Pl. cavernosi penis (Fortsetzung des Pl. prostaticus)

(nach Clara 10)

Die vegetativen Nervenfasern, die Nebenhoden und Hoden innervieren, stammen demnach aus folgenden drei Gebieten: 1. aus dem Plexus renalis, 2. aus dem Plexus intermesentericus und 3. aus dem Plexus pelvicus. Teile des Plexus renalis und des Plexus intermesentericus bilden dabei den Plexus spermaticus, der mit der Arteria spermatica zum Nebenhoden und zum Hoden zieht. Die dritte Gruppe, die nach Mitchell (40) noch Fasern vom Plexus hypogastricus sup. und vom oberen Teil des N. hypogastricus erhält, erstreckt sich auf den Ductus deferens und gelangt so als Plexus deferentialis zum Nebenhoden und zum Hoden. Am Nebenhoden bildet sie den Plexus epididymidis (Müller 42).

In diesen Endabschnitten läßt sich nicht mehr zwischen sympathischen und parasympathischen Anteilen unterscheiden, so daß manche Autoren zu dem Schluß gelangen, daß Nebenhoden und Hoden nur sympathisch innerviert werden (Joel 26, Da Rugna, Heusser 16). Beweise, daß beide Organe auch parasympathische Fasern erhalten, lassen sich nur indirekt auf Grund folgender Überlegung erbringen: Einmal zieht der Nervus vagus mit

seinen Rami abdominales in den Plexus coeliacus und damit höchstwahrscheinlich auch in den Plexus renalis, Plexus intermesentericus und Plexus spermaticus. Daneben erhält der Plexus pelvici aus dem 2. bis 4. Sakralsegment parasymphatische Fasern, die sog. Nn. pelvici. Das Fehlen der Cholinesterase im Hoden dürfte kein Beweis für die fehlende parasymphatische Innervierung sein, da die Anwesenheit eines solchen Fermentes vom jeweiligen Funktionszustand eines Organs abhängig ist (Walter 56).

Über den Plexus epididymidis treten die Nervenfasern vom Nebenhoden her auf den Hoden über und dringen mit den Gefäßen durch die Tunica albuginea in das Hodenparenchym ein. Während ein Teil der Fasern durch das Stratum vasculare und über die Septula testis verläuft, zieht ein anderer Teil durch das Mediastinum testis in das Interstitium. Hier entstehen "plexusartige Bildungen", die sich den Leydig'schen Zellen anlagern. Andere Neurofibrillen ziehen zu den Tubuli und dringen durch die Membrana propria in das Sertoli-Synzytium ein. Hier verzweigen sie sich und erscheinen auch den Samenzellen angelagert (Peters 44).

2. Physiologische Grundlagen

a) Die Wirkung des vegetativen Nervensystems auf die einzelnen Organe

Seit der Entdeckung des vegetativen Nervensystems hat man die Wirkung von Sympathikus und Parsympathikus auf die einzelnen Organe zu klären versucht. Dabei ergab sich, daß jedes Organ entsprechend seiner doppelten Innervation "doppelsinnig beeinflufßbar" ist, d. h., daß es aktiviert oder gehemmt werden kann (Monnier 41). Sympathikus und Parsympathikus sind also in gewissem Sinne Antagonisten, allerdings nur in ihrer Wirkung auf ein und dasselbe Organ. Aber auch hier ist der Ausdruck Antagonismus eigentlich fehl am Platze, denn beide wirken immer so, daß das Organ die Leistung vollbringen kann, die von ihm gefordert wird (Beispiel: Herz - Koronargefäße). In ihrer Wirkung auf den Gesamtorganismus darf man unter keinen Umständen von einem Antagonismus sprechen, denn auch hier wirken beide im Sinne einer "syntelen Koordination" (Hess 24).

b) Die Wirkung des vegetativen Nervensystems auf die männlichen Geschlechtsorgane

Wenn man die Wirkung des vegetativen Nervensystems auf die Geschlechtsorgane und speziell auf Nebenhoden und Hoden betrachten will, so muß man sich von vornherein der besonderen Stellung bewußt sein, die diese Organe innerhalb des Gesamtorganismus einnehmen. Einmal ist ihr Vorhandensein für das Individuum nicht lebensnotwendig. Zum anderen läßt ihr doppelter Regulationsmechanismus und ihre Wirkung auf den Gesamtorganismus erkennen, welche Bedeutung ihnen bei der Erhaltung der Art zugemessen werden muß.

Die hormonelle Steuerung der Hodenfunktionen geschieht in der Weise, daß die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens einmal für die Entwicklung der Hoden, dann aber auch für seine Funktionstüchtigkeit nach der Pubertät verantwortlich sind.

Die Hypophyse selbst erfährt eine Steuerung durch den Hypothalamus. Er, der selbst über Verbindungen zur Hirnrinde und zum Rückenmark verfügt, gibt der Hypophyse das Signal zur Produktion der gonadotropen Hormone und wird selbst durch die Sexualhormone im Sinne einer Rückkopplung beeinflusst (Monnier 41). Danach sind die Funktionen der Hoden hauptsächlich durch Hormone steuerbar, doch erhebt sich die Frage, ob nicht auch eine direkte vegetative Steuerung über nervöse Bahnen, die über das Rückenmark verlaufen, denkbar wäre. (Elektrische Reizungen des dorsalen, lateralen und hinteren Teils des Hypothalamus können Kontraktionen der Samenbläschendrüsen, des Vas deferens und des Nebenhodenschwanzes auslösen (Cross und Glover 15).)

Eine andere Beeinflussung der Hodenfunktionen durch das vegetative Nervensystem wäre, daß dieses System in der Peripherie eine Vermittlerrolle zwischen dem Organ und den gonadotropen Hormonen übernehme. In Versuchen an infantilen Meerschweinchen konnte gezeigt werden, daß nach Zerstörung des Plexus deferentialis eine Asymmetrie in der Entwicklung des Genitaltraktes, eine Veränderung des Hodenabstiegs und eine Spermiogenese-störung auftreten (Caujard 12, 13).

Über den Einfluß psychischer Faktoren auf die Hodenfunktionen liegen nur unvollständige Angaben vor (Stieve 54).

Um die Wirkung des vegetativen Nervensystems auf die Funktionen des Nebenhodens zu studieren, wurde in verschiedenen Versuchen an Kaninchen

und Meerschweinchen eine Resektion des N. hypogastricus durchgeführt (Cross und Glover 15, Simeone 49, Hodson 25). Dabei zeigte sich, daß elektrische Reizungen des peripheren Stumpfes des N. hypogastricus, Kontraktionen des Nebenhodenschwanzes und des Vas deferens hervorriefen (Cross und Glover 15). In den Nebenhodenkopf injizierte Tusche wanderte in 16 Tagen nach Hypogastricusresektion nicht oder kaum weiter, während sie bei Kontrolltieren nach diesem Zeitraum im unteren Teil des Vas deferens gefunden wurde (Simeone 49). Bei Kaninchen fehlten nach der Entfernung des Ganglion mesentericum caud. und des N. hypogastricus die Spermien im Ejakulat. Die Obduktion zeigte eine Spermienretention im Nebenhodenschwanz und im unteren Teil des Vas deferens (Hodson 25). Aus diesen Ergebnissen folgerte man, daß das vegetative Nervensystem für den Transport der Spermien im Nebenhoden und für die Emission der Spermien aus dem Nebenhoden und dem Vas deferens in die Pars pelvina der Urethra verantwortlich ist. Auch an eine Störung im Resorptionsmechanismus wurde gedacht (Hodson 25).

c) Pathophysiologie

Seit einiger Zeit weiß man, daß beim Menschen nach Rückenmarksverletzungen Hodenschäden auftreten können. Bei einer Anzahl von Patienten mit Querschnittslähmung fand man eine Destruktion des Keimepithels, die mit einer Verdickung der Basalmembran einherging (Stemmermann 53). Auf welche Weise diese Veränderungen zustande kommen, ist nicht geklärt. Am häufigsten wird angenommen, daß es zu einer pathologischen Hyperämisierung des Hodens durch Ausfall der vegetativen Innervation seiner Blutgefäße kommt. Die Folge davon ist eine Schädigung des Keimepithels durch Hyperthermie. Andere Erklärungen ergeben sich aus den bei Paraplegikern häufig auftretenden Infektionen des Urogenitalsystems. Ab und zu soll es nach Entzündungen der Blase, der Prostata, der Samenbläschenrüsen und des Nebenhodens zu Tubulusschäden kommen. Eine durch die Entzündung bedingte Überfunktion der Nebennierenrinde soll eine vermehrte Bildung von Oestrogenen zur Folge haben, was einer Hemmung der FSH-Sekretion des Hypophysenvorderlappens gleichkäme. Eine verminderte FSH-Sekretion würde aber eine atrophische Veränderung am Hoden bewirken. Schließlich ist zu bedenken, daß nach Durchtrennung der nervösen Verbindungswege zwischen Hypothalamus und Hoden die ordnende Wirkung des Zwischenhirns auf die Hoden wegfällt (Heinke und Doepfmer 23).

Nach Grenzstrangresektionen (Ganglion L₃ bis S₂) machte man ähnliche Beobachtungen wie nach Rückenmarksverletzungen. Hier kam es, und zwar sowohl nach beidseitiger als auch nach einseitiger Resektion, zu einem Erlöschen der Sexualfunktionen. Untersuchungen der Ejakulate ergaben in den meisten Fällen eine Hypo- oder eine Oligospermie. Daneben waren sehr oft Spermiogenesezellen zu finden, die auf degenerative Prozesse im Keimepithel hinwiesen (Bandmann 3). Diese Schädigung führt man ebenfalls auf eine durch Vasodilatation hervorgerufene Hyperthermie zurück (Dick 17).

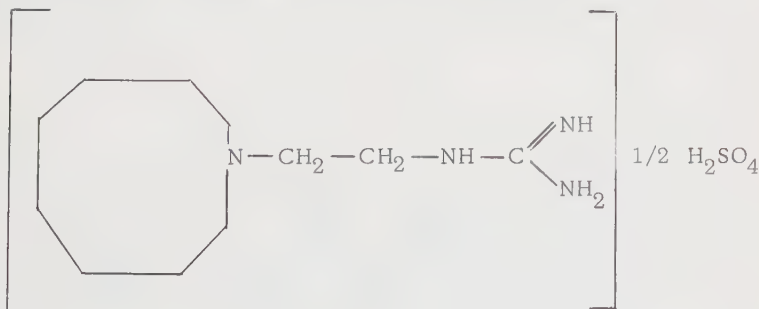
3. Literaturangaben über die Beeinflussung der Sexualfunktionen durch vegetativ wirksame Pharmaka

A. Guanethidin

a) Chemischer Aufbau

Auf der Suche nach Mitteln zur Behandlung der Hypertonie des Menschen stieß man 1959 auf das sog. Guanethidin (Maxwell, Mull und Plummer 38).

Chemisch gesehen ist Guanethidin eine Substanz, deren heterozyklischer 8-Ring mit einem Guanidinrest substituiert ist. In dem Präparat "Ismelin" liegt Guanethidin als Sulfat vor (Med. Dokumentation CIBA 59).



2 - (Octahydro-1'-acocinyl) äthyl-guanidinsulfat

b) Allgemeine Wirkungsweise

Charakteristisch für die Wirkungsweise von Guanethidin ist die periphere Hemmung des Sympathikus; und zwar ist es eine Hemmung der Erregungsübertragung von der postganglionären sympathischen Endstufe auf das Erfolgsorgan. An dieser Stelle des vegetativen Nervensystems geschieht die Erregungsübertragung bekanntlich in der Weise, daß auf einen Reiz hin Brenzkatechinamin von der sympathischen Endverzweigung auf das Erfolgsorgan übertritt und hier seine spezifischen Wirkungen entfaltet. In diesen Mechanismus greift Guanethidin in dreifacher Weise ein (Kroneberg 33). Einmal bewirkt es eine kurzfristige Ausschüttung von Brenzkatechinamin aus den sympathischen Nervenendigungen (hauptsächlich bei intravenöser Applikation), was einen initialen Blutdruckanstieg zur Folge hat (Page und Dustan 43). Dieser Effekt soll dadurch noch verstärkt werden, daß es zur Hemmung der Catechin-O-methyltransferase, eines brenzkatechinaminabbauenden Fermentes kommt (Wylie 58). Die zweite Wirkung von Guanethidin besteht in einer Hemmung der Freisetzung von Katechinaminen und wird durch eine Abdichtung der Zellmembran erreicht (Philippu und Schümann 45). Drittens führt Guanethidin zu einer Verarmung der adrenergen Nerven an Noradrenalin (Cass, Kuntzmann und Brodie 9). Eine zentrale Wirkung kommt dem Guanethidin nicht zu (Kroneberg 33).

Die Folgen einer solchen "chemischen Sympathektomie" zeigen sich als Erweiterung der Blutgefäße und damit als Senkung des Blutdrucks. Gleichzeitig kommt es zu einer Verminderung des Herzzeitvolumens (Med. Dokumentation CIBA 59; Lichtlen, Schaub und Bühlmann 37).

c) Wirkung auf die männlichen Geschlechtsorgane

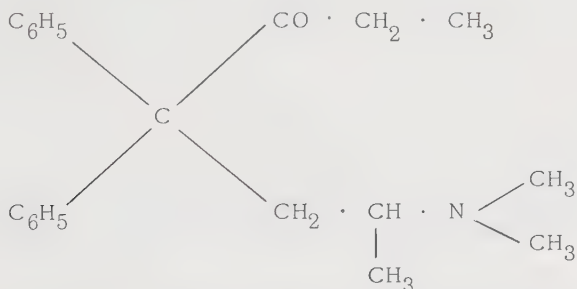
Bei der Behandlung der Hypertonie mit Guanethidin treten unerwünschte Nebenerscheinungen auf, wie z. B. gesteigerte Darmperistaltik, Muskelschmerzen und Sehstörungen. Daneben berichten die meisten Autoren, daß es beim Manne zu Ejakulationsstörungen bei erhaltener Potenz kommt (1, 2, 4, 11, 36, 37, 39, 46). In einer Arbeit wird von Aspermatismus, d. h. einem völligen Ausbleiben des Samenergusses nach längerer Behandlung mit Guanethidin berichtet (Kiessling und Huhnstock 31). Die Autoren vermuten, daß der Wirkungsmechanismus des Guanethidin ausschließlich auf einer "Sekretionshemmung der akzessorischen Geschlechts-

drüsen" beruht und daß es zu keiner Hodenschädigung kommt. Alle diese Nebenerscheinungen werden auf ein Überwiegen des Parasympathikus nach Ausschaltung des Sympathikus zurückgeführt (31, 37, 59).

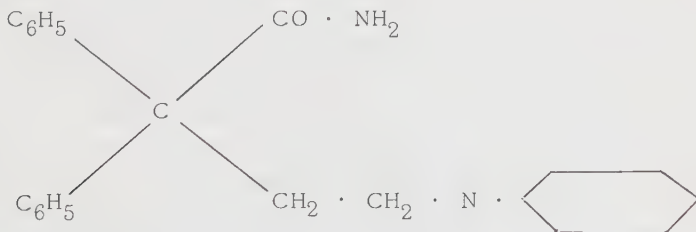
B. Diphenyl-piperidinoäthyl-azetamid (Hö 9980)

a) Chemischer Aufbau und Wirkung

Diphenyl-piperidinoäthyl-azetamid ist eine der Verbindungen, die sich vom Diphenylmethan ableiten. Eine andere Verbindung dieser Herkunft, das 1-Dimethylamino-4,4-diphenyl-heptanon (Methadon, Polamidon), zeichnet sich durch eine starke analgetische Wirkung aus. Dem Diphenyl-piperidinoäthyl-azetamid fehlt diese Wirkung, doch ist es dafür stark parasymphathikolytisch (Schaumann und Lindner 47).



1-Dimethylamino-4,4-diphenyl-heptanon (Methadon, Polamidon)



Diphenyl-piperidinoäthyl-azetamid (Hö 9980)

b) Vergleich Hö 9980 - Atropin

Hö 9980 und Atropin haben ähnliche pharmakodynamische Eigenschaften, doch zeigt sich, daß Hö 9980 in mancher Beziehung doppelt so stark parasympathikolytisch wirkt wie Atropin. Das Verhältnis der Wirkungsstärken liegt ungefähr bei 1 : 1,6. Die Dosis letalis 50 bei Mäusen beträgt bei intravenöser Injektion für Hö 9980 54 mg/kg, für Atropin 88 mg/kg. Der Tod tritt unter Krämpfen mit nachfolgender Atemlähmung ein (Schaumann und Lindner 47).

B'. Die Wirkung von Atropin auf die männlichen Geschlechtsorgane

Beim Kaninchen bewirkte Atropin mit ansteigender Dosis eine lineare Abnahme des Logarithmus der Spermienzahl. Beim Eber blieb die Anzahl der Spermien gleich, doch zeigte das Ejakulat ein geringeres Volumen als normal (Dzuik und Norton 19). Nach Meinung der Autoren hemmt Atropin sowohl die Sekretion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen, als auch die Exkretion des schon bereiteten Sekretes.

Beim Bullen verringerte sich das Samenvolumen von 6,1 ml auf 4,0 ml, und die Spermienzahl von 8,4 Billionen auf 6,6 Billionen. Die Spermienkonzentration stieg von 1.349.000 auf 1.613.000 pro ml (Signoret 48).

C. Andere vegetativ wirksame Mittel

Aus der großen Anzahl der Mittel, die eine Wirkung auf das vegetative Nervensystem ausüben, seien hier nur die Phenothiazinderivate und das Reserpin herausgegriffen. Diese Pharmaka, die zu der Gruppe der Neuroplegika oder der Tranquilizer gehören, werden heute nicht nur in der Humanmedizin, sondern auch in der Veterinärmedizin in immer größerem Umfange verwendet. Besonders die Phenothiazinderivate zeichnen sich durch eine Vielfalt von Anwendungsmöglichkeiten aus. Ihre beruhigende Wirkung auf die Psyche macht sie in der Psychiatrie fast unentbehrlich. In der Chirurgie schätzt man ihre verstärkende Wirkung bei Anwendung von Narkotika und Analgetika, sowie ihren sedierenden Effekt und ihre Antischockwirkung.

Hauptangriffspunkt der Phenothiazinabkömmlinge ist das Stammhirn. Hier wirken sie dämpfend auf die Formatio reticularis, zu der man die graue

Substanz der Medulla oblongata, der Brücke und des Zwischenhirns rechnet (Kaemmerer 27, Westhues und Fritsch 57). Die Dämpfung der in dieser Zone liegenden vegetativen Zentren erklärt darum auch die meisten ihrer Einflüsse auf den Organismus, so z. B. ihre Antischockwirkung, ihren antiemetischen, ihren neuro- und ganglioplegischen und ihren hemmenden Effekt auf die Temperatur- und Kreislaufregulation. Meist zeigen sie eine starke sympathikolytische und eine schwächere parasymphatikolytische Wirkung.

Dem Reserpin kommen ähnliche Eigenschaften wie den Phenothiazinderivaten zu. Hauptangriffspunkt ist auch hier das Zwischenhirn (Bein et al. 5), doch hat man nachweisen können, daß die sympathikolytische Wirkung nicht auf einem "verminderten Ausfluß sympathischer Erregungen aus dem Hypothalamus" beruht, sondern durch eine Verarmung der peripheren, postganglionären sympathischen Fasern an Brenzkatechinamin zustande kommt (Carlsson und Hillarp 8, Bertler, Carlsson und Rosengren 6, Kroneberg und Schümann 34).

Der zentrale Angriffspunkt der Tranquilizer gab Anlaß, ihre Wirkung auf primäre und sekundäre Geschlechtsfunktionen zu untersuchen (Kaemmerer 28). Beim Bullen kommt es nach Injektion von Propionylpromazin zu einer verlängerten Erektion und zu einem schnelleren Erschlaffen des Penis nach einem "lahmen" Nachstoß (Kaemmerer 28). Bei Ratten verminderte Chlorpromazin die Anzahl der Kopulationen (Gillet 21). Reserpin verlängert bei Ratten die Ejakulations- und Kopulationszeit (Fuller 20). Sowohl Chlorpromazin als auch Reserpin bewirken bei weiblichen Ratten und Mäusen eine Zyklusstörung (Khazan 30, Tuchmann-Duplessis 55, Dischler 18, Kraiss 32, Cranston 14, Kaemmerer 28). Man beobachtete eine Hemmung der Ovarialfunktionen mit einem Block im Dioestrus (Kaemmerer 28, Khazan 30). Reserpin verzögerte bei infantilen männlichen Ratten den Descensus testis. Hohe Dosen erzeugten bei erwachsenen Ratten eine Atrophie der akzessorischen Geschlechtsdrüsen und der Hoden (Khazan 30).

Über die Wirkung von Sympathiko- und Parasympathikomimetika auf Hoden und Samenbläschendrüsen der weißen Maus geben die Versuche von Pollheide (60) Auskunft. Verschieden hohe Dosen von Pervitin, Ephedrin, Azetylcholin, Doryl und Pilocarpin ergaben nach 14 Tagen degenerative Veränderungen am Keimepithel und eine Verminderung des Gewichts der Samenbläschendrüsen. Der Autor glaubt, eine verringerte Blutzufuhr bzw. eine Blutstauung, eine Stauungsatrophie infolge einer Lähmung der glatten Muskulatur und der damit verbundenen Einfluß des vegetativen Systems auf die Geschlechtsorgane für diese Veränderungen verantwortlich machen zu müssen.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Tiermaterial

Für die Versuche standen 35 männliche Kaninchen zur Verfügung. Sie waren bei Versuchsbeginn ca. 7 Monate alt. Es handelte sich um Kaninchen verschiedener Rassen mit einem Gewicht zwischen 2,4 und 3,8 kg. Keines der Tiere zeigte Krankheitssymptome. Die Haltung erfolgte in Einzelboxen. Als Futter bekamen die Tiere Heu, Rüben und Weizen bis zur Sättigung. Kein Tier verlor während der Versuche an Gewicht.

Bei allen Rammlern waren die äußeren Geschlechtsorgane normal ausgebildet; die Hoden waren in allen Fällen vorhanden. In Gegenwart einer Häsinn zeigten die Tiere normales Geschlechtsgebarren. Während der Versuche wurde keines der Tiere geschlechtlich beansprucht.

2. Versuchsanordnung

Die Tiere wurden in 3 Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe bestand aus 13 Tieren und diente dem Versuch mit Hö 9980. Die dritte Gruppe bestand aus 9 Tieren und wurde als Versuchsgruppe für Ismelin benutzt. Die zweite Gruppe (13 Tiere) diente als Kontrollgruppe für Gruppe 1 und 3.

Es wurden "Doppelpaare" gebildet, d. h. ein Kontrolltier wurde einem Tier der ersten und einem Tier der dritten Gruppe zugeteilt. Die Tiere eines Doppelpaares gehörten der gleichen Rasse an, ihre Körpergewichte waren ungefähr gleich. Größere Unterschiede in den Körpergewichten innerhalb eines Doppelpaares bei Versuchsende sind auf unterschiedliche Gewichtszunahmen während der Versuche zurückzuführen.

3. Versuchsdauer, Dosierung

Alle Tiere der ersten Gruppe wurden 10 Tage lang mit Hö 9980 behandelt. Die wässrige Lösung dieses Mittels wurde täglich in einer Dosierung von 0,5 mg/kg subkutan injiziert. Bei 6 Tieren erfolgte die Tötung am 10. Tag, bei 7 Tieren am 40. Tag nach der Erstinjektion. 4 Tiere der dritten Gruppe bekamen 10 Tage lang 10 mg/kg Ismelin subkutan injiziert.

Sie wurden am 10. Tag nach Erstinjektion getötet. Die restlichen 5 Tiere erhielten Ismelin 40 Tage lang in gleicher Weise und gleicher Dosierung. Die Tötung erfolgte am 40. Tag nach Erstinjektion.

4. Herstellung der Präparate

Unmittelbar nach der Tötung der Tiere wurden Hoden und Samenstrang freigelegt und der Samenstrang ungefähr 1 cm oberhalb des Nebenhodenkopfes abgebunden und abgesetzt. Das Abpräparieren des Nebenhodens mußte mit besonderer Sorgfalt geschehen, damit kein Samen durch Anschneiden des Nebenhodenkanals verloren ging. Anschließend kamen die Nebenhoden zur Aufbewahrung in eine Tiefkühltruhe (bei -20°C).

Die Hoden wurden gewogen und durch einen Querschnitt in zwei Hälften geteilt. Um eine möglichst rasche und gleichmäßige Fixierung zu erreichen, wurden von der Extremitas capitata bzw. Extremitas caudata eine ungefähr 1 mm dicke Kalotte abgeschnitten. Daraufhin erfolgte die Fixierung der noch lebenswarmen Hodenstücke in Bouin'scher Lösung.

Entwässern, Einbetten in Paraffin, Schneiden und Färben geschahen nach den üblichen Methoden. Zur Färbung fand Hämalun-Eosin Verwendung.

5. Ergebnisse

a) Hodengewichte

Für jede Versuchsgruppe wurde das durchschnittliche Gewicht beider Hoden berechnet und mit dem der Kontrollgruppe verglichen. Dabei ergaben sich folgende Unterschiede: Das durchschnittliche Gewicht beider Hoden der mit Hö 9980 bzw. Ismelin behandelten und nach 40 Tagen getöteten Tiere war um 8,1% bzw. 6,5% geringer als das der Kontrolltiere. Für die nach 10 Tagen getöteten Versuchstiere ergab sich ein um 6,1% geringerer Wert bei den mit Ismelin behandelten Kaninchen und ein um 3,2% größerer Wert bei den mit Hö 9980 behandelten Tieren gegenüber den Kontrollen.

Diese Unterschiede sind statistisch nicht gesichert ($P > 0,2$, $> 0,2$, $> 0,4$).

Die Hodengewichte sind in Tabelle 1 und 2 zusammengestellt.

Tabelle 1: Körper- und Hodengewichte

Versuchstiere: Hö 9980 1)				Kontrolltiere				Versuchstiere: Ismelin 2)		
Tier Nr.	Körpergew. in kg	Hodengew. $\frac{R}{L}$ in g	Hodengew. $\frac{R}{L}$	Tier Nr.	Körpergew. in kg	Hodengew. $\frac{R}{L}$ in g	Hodengew. $\frac{R}{L}$	Tier Nr.	Körpergew. in kg	Hodengew. $\frac{R}{L}$ in g
271	3,0	2,1 2,05		272	3,0	2,3 2,4				
281	2,4	2,0 2,2		282	2,6	1,6 1,5				
291	2,9	2,8 2,9		292	3,1	2,0 2,6		483	3,2	2,9 2,8
421	3,6	2,8 2,6		422	3,6	1,9 1,9				
431	2,7	1,4 1,3		432	2,5	1,9 1,7				
441	2,9	1,3 1,2		442	3,3	2,0 2,1		473	3,3	2,9 2,5
				402	3,7	3,3 3,3		463	3,7	2,1 2,2
				412	3,0	2,15 2,3		493	3,0	1,6 1,6

- 1) 10 Tage mit Hö 9980 behandelt (0,5 mg/kg sc.), getötet am 10. Tag nach Erstinjektion
 2) 10 Tage mit Ismelin behandelt (10 mg/kg sc.), getötet am 10. Tag nach Erstinjektion

Tabelle 2: Körper- und Hodengewichte

Versuchstiere: Hö 9980 1)				Kontrolltiere			Versuchstiere: Ismelin 2)			
Tier Nr.	Körpergew. in kg	Hodengew. R in g L		Tier Nr.	Körpergew. in kg	Hodengew. R in g L		Tier Nr.	Körpergew. in kg	Hodengew. R in g L
201	3,1	1,9		202	3,2	2,4		203	3,2	2,8
		2,2				2,9				
211	3,7	3,1		212	3,2	3,2		213	3,1	3,0
		3,4				3,3	2,8			
241	3,2	3,2		242	3,3	3,0		243	3,3	3,2
		3,2				3,1	3,4			
251	3,4	2,8		252	3,7	2,7		253	3,7	2,6
		3,1				3,4	2,8			
261	3,6	2,1		262	3,8	3,7		263	3,3	2,3
		2,1				3,8	3,3			
401	3,5	3,1		402	3,7	3,3				
		3,7				3,3				
411	2,5	2,5		412	3,0	2,15				
		2,4				2,3				

1) 10 Tage mit Hö 9980 behandelt (0,5 mg/kg sc.), getötet am 40. Tag nach Erstinjektion

2) 40 Tage mit Ismelin behandelt (10 mg/kg sc.), getötet am 40. Tag nach Erstinjektion

b) Tubulidurchmesser

Die mit Hämalaun-Eosin gefärbten Präparate wurden mit einem Mikroprojektionsapparat (Leitz) auf weißes Papier projiziert. Die Einstellung des Projektionsspiegels erfolgte so, daß bei einem Objektiv 3,5 : 1 und einem Okular 6fach eine 50fache Gesamtvergrößerung zustande kam. Die Vergrößerung wurde vor Beginn einer jeden Messung mit einem Objektmikrometer kontrolliert.

Aus jedem Präparat wurden nun 50 möglichst runde Tubuli ausgesucht und gezeichnet. Die einzelnen Tubuli mußten in die Mitte des Projektionsfeldes eingestellt werden, um Verzerrungen, die zum Rande des Feldes hin auftraten, auszuschalten.

Die Ausmessung der gezeichneten Tubuli erfolgte mittels einer Schublehre mit Nonius und geschah in der Weise, daß mit den Spitzen dieses Instrumentes, die für Messungen von Hohlmaßen vorgesehen sind, zwei aufeinander senkrecht stehende Durchmesser eines Tubulus abgegriffen wurden. Das arithmetische Mittel dieser beiden Zahlen ergab den Durchmesser eines Tubulus; das arithmetische Mittel aus den so errechneten 50 Tubulusdurchmessern eines Präparates wurde als durchschnittlicher Tubulusdurchmesser des betreffenden Hodens angesehen. Kontrolluntersuchungen hatten ergeben, daß bereits die durchschnittlichen Durchmesser von 50 Tubuli bei Anwendung dieser Technik eine reproduzierbare Aussage ermöglichen.

Es wurden nur Schnitte der rechten Hoden ausgewertet.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 und 4 zusammengestellt.

Die statistische Auswertung ergab keine Unterschiede zwischen den Paaren und den einzelnen Versuchsgruppen.

Tabelle 3: Tubulidurchmesser

Versuchstiere: Hö 9980 1)		Kontrolltiere		Versuchstiere: Ismelin 2)	
Tier Nr.	Tubuli- durchmesser	Tier Nr.	Tubuli- durchmesser	Tier Nr.	Tubuli- durchmesser
271	11,38	272	9,93		
281	11,03	282	10,85		
291	11,18	292	11,73	483	11,97
421	10,66	422	11,12		
431	9,5	432	10,85		
441	8,99	442	9,79	473	9,38
		402	9,8	463	10,08
		412	9,65	493	9,9

1) 10 Tage mit Hö 9980 behandelt (0,5 mg/kg sc.), getötet am 10. Tag nach Erstinjektion

2) 10 Tage mit Ismelin behandelt (10 mg/kg sc.), getötet am 10. Tag nach Erstinjektion

Tabelle 4: Tubulidurchmesser

Versuchstiere: Hö 9980 1)		Kontrolltiere		Versuchstiere: Ismelin 2)	
Tier Nr.	Tubuli - durchmesser	Tier Nr.	Tubuli - durchmesser	Tier Nr.	Tubuli - durchmesser
201	10,29	202	10,34	203	10,72
211	11,3	212	10,47	213	10,97
241	11,11	242	9,98	243	9,53
251	9,99	252	10,37	253	10,8
261	10,41	262	11,52	263	10,49
401	10,05	402	9,8		
411	10,3	412	9,65		

1) 10 Tage mit Hö 9980 behandelt (0,5 mg/kg sc.), getötet am 40. Tag nach Erstinjektion

2) 40 Tage mit Ismelin behandelt (10 mg/kg sc.), getötet am 40. Tag nach Erstinjektion

c) Beurteilung der histologischen Schnitte

Sämtliche histologische Präparate wurden nach folgendem Schema durchmustert:

1. Betrachtung bei mittlerer Vergrößerung.

Dabei wurde besonders auf gröbere Schäden, wie z.B. Lücken im Keimepithel oder Ansammlungen von Spermioгенезезellen im Kanälchenlumen geachtet. Ferner wurde auf Veränderungen im Interstitium geachtet.

2. Betrachtung bei stärkerer Vergrößerung.

Hier galt es, die einzelnen Phasen des Keimepithelzyklus aufzusuchen und zu überprüfen, ob alle Phasen vorhanden waren. Jede einzelne Phase wurde auf Fehlen von Zellschichten hin untersucht.

Die Untersuchung der histologischen Schnitte ergab, daß in keinem der Präparate eine mikroskopisch feststellbare Schädigung des Keimepithels vorhanden war. Die Bilder der Tubuli deuteten auf einen ungestörten Ablauf der Spermioгенезе hin.

Auch im Interstitium waren weder bei den mit Ismelin, noch bei den mit Hö 9980 behandelten Tieren im Vergleich zu den Kontrollen irgendwelche Besonderheiten nachweisbar.

d) Nebenhodengewicht und Nebenhodenspermien

Die eingefrorenen Nebenhoden kamen zum Auftauen in ein angewärmtes Becherglas. Anschließend mußte das Fettgewebe, das sich beim Kaninchen in besonders reichem Maße an Nebenhodenkopf und Nebenhodenkörper befindet, sorgfältig entfernt werden. Die Nebenhoden der am 10. Tage nach der ersten Injektion getöteten Tiere konnten aus technischen Gründen nicht gewogen werden. Für die restlichen Nebenhoden wurde das Gewicht bestimmt. (Gewichte, siehe Tabelle 6).

Für die Zählung der Spermien wurde jeder Nebenhoden mit einer feinen Schere über einem Plastikzentrifugenröhrchen zerschnitten und darin mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Da sich an der Schere beim Zerschneiden Sperma festsetzte, mußte sie mit weiteren 10 ml physiol. Kochsalzlösung so abgespült werden, daß die Kochsalzlösung auch

in das Zentrifugenröhrchen floß. Als beste Methode, alle Spermien aus den angeschnittenen Nebenhodenkanälchen herauszulösen, erwies sich das Homogenisieren mit einem elektrischen Homogenisator, der bei 20.000 U/min in 30 sec sämtliche Nebenhodenteilchen zerschlug und damit alle Spermien freisetzte. Nach weiterer Verdünnung mit 30 bzw. 50 ml physiol. Kochsalzlösung wurden die Spermien in der Türk'schen Kammer mit einem Phasenkontrastmikroskop gezählt. Aus der Zahl der in 36 kleinen Feldern gefundenen Spermien konnte die Anzahl der im Homogenisat enthaltenen Spermien berechnet werden. Für jeden Nebenhoden wurde diese Zahl dreimal bestimmt und das arithmetische Mittel aus diesen drei Werten als Gesamtzahl der im Nebenhoden enthaltenen Spermien angesehen.

Die Gesamtzahlen sind in Tabelle 5 und 6 zusammengestellt.

Bei der Tötung der 40 Tage lang mit Ismelin behandelten Tiere konnte beobachtet werden, daß die Nebenhoden dieser Tiere vergrößert waren. Am Nebenhodenschwanz fielen besonders die prallgefüllten und dadurch weißlich-grau erscheinenden Schlingen des Nebenhodenkanals auf. Die Vermutung, daß es sich hier um eine vermehrte Ansammlung von Spermien handelte, bestätigte sich nach der Auszählung der Nebenhodenspermien. Es fanden sich hier um 60,6% mehr Spermien als in den Nebenhoden der Kontrolltiere ($P < 0,05$). Das durchschnittliche Nebenhodengewicht lag um 16,9% höher als bei den Kontrolltieren ($P \leq 0,08$). In den Nebenhoden der mit Ismelin behandelten und nach 10 Tagen getöteten Tiere waren um 32,1% mehr Spermien vorhanden als in den Nebenhoden der Kontrolltiere ($P \leq 0,08$).

Die Unterschiede bei den mit Hö 9980 behandelten Tieren sind gering und fallen nicht ins Gewicht.

Tabelle 5: Nebenhodengewichte - Nebenhodenspermien

Versuchstiere: Hö 9980 1)				Kontrolltiere				Versuchstiere: Ismelin 2)			
Tier Nr.	Nebenhoden- gewicht in g	$\frac{R}{L}$	Anzahl der Nebenhoden- spermien $\frac{R}{L}$ in Mill. $\frac{R}{L}$	Tier Nr.	Nebenhoden- gewicht in g	$\frac{R}{L}$	Anzahl der Nebenhoden- spermien $\frac{R}{L}$ in Mill. $\frac{R}{L}$	Tier Nr.	Nebenhoden- gewicht in g	$\frac{R}{L}$	Anzahl der Nebenhoden- spermien $\frac{R}{L}$ in Mill. $\frac{R}{L}$
271	-		378	272	-		661				
	-		389		-		750				
281	-		483	282	-		439				
	-		572		-		272				
291	-		1133	292	-		-	483	0,9		840
	-		1178		-		506		0,9		762
421	-		311	422	-		422				
	-		406		-		289				
431	-		367	432	-		444				
	-		328		-		428				
441	-		239	442	-		283	473	0,8		809
	-		311		-		433		0,75		708
				402	1,2		678	463	0,7		607
					1,3		878		0,7		614
				412	0,8		256	493	0,8		739
					0,9		306		0,75		583

- 1) 10 Tage mit Hö 9980 behandelt (0.5 mg/kg sc.), getötet am 10. Tag nach Erstinjektion
 2) 10 Tage mit Ismelin behandelt (10 mg/kg sc.), getötet am 10. Tag nach Erstinjektion

Tabelle 6: Nebenhodengewicht - Nebenhodenspermien

Versuchstiere: Hö 9980 1)				Kontrolltiere			Versuchstiere: Ismelin 2)		
Tier Nr.	Nebenhodengewicht in g	Nebenhodenspermien R L	Anzahl der Nebenhodenspermien R L in Mill. L	Tier Nr.	Nebenhodengewicht in g	Nebenhodenspermien R L in Mill. L	Tier Nr.	Nebenhodengewicht in g	Anzahl der Nebenhodenspermien R L in Mill. L
201	0,92		256	202	1,1	267	203	1,8	1706
	0,94		139		1,12	317		1,85	2406
211	1,4		539	212	1,4	594	213	1,8	1781
	1,45		400		1,2	533		1,7	1719
241	1,2		661	242	1,05	500	243	1,9	746
	1,2		694		1,1	500		1,9	456
251	1,3		339	252	1,3	661	253	0,95	1314
	1,35		344		1,3	611		1,00	1330
261	1,15		589	262	1,5	728	263	1,2	1322
	1,1		589		1,6	844		1,2	1330
401	1,4		778	402	1,2	678			
	1,4		905		1,3	878			
411	1,05		428	412	0,80	256			
	1,15		406		0,90	306			

- 1) 10 Tage mit Hö 9980 behandelt (0,5 mg/kg sc.), getötet am 40. Tag nach Erstinjektion
2) 40 Tage mit Ismelin behandelt (10 mg/kg sc.), getötet am 40. Tag nach Erstinjektion

IV. DISKUSSION

Die Wirkung des vegetativen Nervensystems auf die Hoden wird allgemein dahingehend beschrieben, daß hauptsächlich der Sympathikus seine Wirkung über die Blutgefäße entfaltet und damit einen indirekten Einfluß auf die Spermiogenese ausübt. Der Wirkung des Parasympathikus wird in dieser Hinsicht keinerlei Bedeutung zugemessen.

Nach pharmakologischer Ausschaltung der einzelnen vegetativen Anteile durch ein Sympathikolytikum bzw. Parasympathikolytikum hätte man von evtl. auftretenden Veränderungen auf die Steuerung der Spermiogenese durch Sympathikus und Parasympathikus schließen können.

Die unterschiedlich lange Versuchsdauer von 10 bzw. 40 Tagen diene dazu, alle innerhalb eines Spermiogenesezyklus auftretenden Veränderungen genauestens erfassen zu können. Veränderungen bei der Transformation der Spermatiden zu reifen Spermien oder Störungen im Ablösungsmechanismus sowie im Transport der reifen Spermien hätten bei einer 10tägigen Versuchsdauer deutlich ausgeprägt sein müssen. Nach 40 Tagen hätten sich Störungen in der Teilung der Spermatogonien oder Störungen bei der Meiose der primären Spermatozyten als völlige oder teilweise Depopulation des Keimepithels zeigen müssen.

Die mikroskopische Untersuchung der histologischen Präparate ergab nun, daß die Spermiogenese in allen Versuchsgruppen ungestört blieb. Diese subjektive Feststellung konnte durch die Bestimmung der durchschnittlichen Tubulidurchmesser objektiviert werden.

Die Größe des Tubulusdurchmessers ist in erster Linie von den Zellschichten abhängig, die das Kanälchen auskleiden. Sie setzen dem Druck, der von dem umgebenden Gewebe auf die Kanälchen ausgeübt wird, einen gewissen Widerstand entgegen. Kommt es bei Spermiogenesestörungen zum Verlust von Zellschichten und damit zu einer Verminderung des Kanälcheninnendruckes, so wird das Kanälchen so weit zusammengedrückt, bis der Druck im Kanälchen wieder gleich dem Druck ist, den das umgebende Gewebe auf das Kanälchen ausübt. - Durch die Bestimmung des durchschnittlichen Tubulusdurchmessers hätte also das Fehlen von Zellen der Spermiogenese nachgewiesen werden können.

Die Frage, warum nach der Applikation der beiden Pharmaka das Keim-epithel keine Reaktion zeigte, muß offengelassen werden. Der Einwand, daß die Dosierung zu niedrig war, kann damit abgetan werden, daß einmal der Nebenhoden nach der Verabreichung von täglich 10 mg/kg Körpergewicht (KGW) Guanethidin stark reagiert hat. Andererseits konnte die Behandlung mit 0,5 mg/kg KGW Hö 9980 nicht länger als 10 Tage durchgeführt werden, da beginnende Störungen des Allgemeinbefindens der Tiere das Absetzen des Mittels notwendig machten.

Die Verringerung des Hodengewichtes könnte als Hinweis dafür angesehen werden, daß irgendein in dieser Untersuchung nicht erfaßter Faktor oder Gewebeanteil im Hoden betroffen wurde. Man könnte hier an eine Verkürzung der einzelnen Tubuli oder, was wahrscheinlicher ist, an eine Verminderung des Interstitiums denken. Letztere wäre als Folge einer Hemmung der Funktion der Leydig'schen Zellen anzusehen, deren Aufgabe es ist, das Testosteron zu bilden und die damit über dieses Hormon einen Einfluß auf den Ablauf der Spermiogenese ausüben (Labhart 35).

Es bereitet heute noch Schwierigkeiten, solche Schädigungen der Leydig'schen Zellen direkt nachzuweisen. Mit Hilfe der Karyometrie sind derartige Beeinflussungen, wie Arbeiten am hiesigen Institut zeigten (Karg und Kronthaler 29), beim Kaninchen nicht nachweisbar. Ein indirekter Nachweis einer eventuellen Schädigung der Leydig'schen Zellen durch die verwendeten Pharmaka wäre vielleicht erst nach bedeutend längerer Applikation der beiden Mittel über eine verminderte Testosteronbildung und damit über Störungen in der Spermiogenese denkbar.

Diese Ergebnisse deuten also darauf hin, daß die Spermiogenese keiner direkten Steuerung durch das vegetative Nervensystem unterliegt. Eine indirekte Steuerung über das endokrine System scheint dagegen möglich. - Doch hier erhebt sich die Frage nach der Bedeutung der vegetativen Nervenfasern, die von Peters (44) nicht nur im Interstitium, sondern auch in den Tubuli nachgewiesen werden konnten. Coujard (12, 13) hat angedeutet, daß sie vielleicht als Vermittler zwischen Organ und den Hormonen eine Rolle spielen.

Durch die Untersuchungen erscheint ebenfalls der Nachweis erbracht, daß die beim Menschen beschriebenen Störungen der Spermiogenese nach Querschnittslähmung nicht durch Wegfall der sympathischen Steuerung der Kreislaufregulation bedingt sind. Bei der 40tägigen Verabreichung des Sympathikolytikums in der relativ hohen Dosierung von 10 mg/kg KGW, die

zu einer klinisch beobachtbaren Erweiterung der Hautgefäße führte, hätte es durch die dadurch bedingte Hyperthermie bestimmt zu Störungen in der Spermiogenese kommen müssen.

Durch Auszählung der Nebenhodenspermien ergab sich, daß es nach Verabreichung von Guanethidin zu einer Samenstauung im Nebenhodenschwanz kommt. Bei der Präparation des Nebenhodens zeigte der Nebenhodenschwanz eine deutliche Vergrößerung, während der Nebenhodenkopf normale Größe aufwies. Da das histologische Hodenbild keinerlei Hinweise auf eine Rückstauung der Spermien in den Hoden zeigte, muß angenommen werden, daß der Spermientransport im Hoden und im Nebenhodenkopf durch Guanethidin unbeeinflusst bleibt, während er im Nebenhodenschwanz und, wie Versuche an Ebern zeigten (Biegert 7), auch im Vas deferens völlig aufgehoben wird. Der Sympathikus scheint also für den Spermientransport im Nebenhodenschwanz und im Vas deferens, nicht aber für den Transport der Spermien im Hoden und im Nebenhodenkopf verantwortlich zu sein.

Diese Ergebnisse können auch so gedeutet werden, daß es im Nebenhoden eine Einrichtung geben muß, die verhindert, daß es bei einer Samenstauung im Nebenhodenschwanz oder im Vas deferens zu einer Rückstauung der Spermien in den Hoden kommt.

Schlußfolgerung

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, daß durch genügend hohe und lange Dosierung eines Sympathikolytikums es zu einer Retention der Spermien im Nebenhodenschwanz kommen kann. Eine Beeinträchtigung des Befruchtungsvermögens oder sogar eine Sterilität scheint durch diesen Effekt denkbar.

Auswirkungen auf die Spermiogenese konnten nicht nachgewiesen werden.

Das verabreichte Parasympathikolytikum hatte keine Wirkung auf Nebenhoden und Spermiogenese.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. In Versuchen an 35 geschlechtsreifen männlichen Kaninchen wurde im Paarversuch die Wirkung von Guanethidin (Ismelin), einem Sympathikolytikum, und von Diphenyl-piperidinoäthyl-azetamid (Hö 9980), einem Parasympathikolytikum, auf die Spermiogenese und den Nebenhoden untersucht.
2. Das Parasympathikolytikum Hö 9980 wurde 10 Tage lang in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht täglich subkutan injiziert; 6 Tiere wurden am 10. (Gruppe P₁₀) und 7 Tiere am 40. Tag (P₄₀) nach Erstinjektion getötet. 4 Tiere erhielten 10 Tage (S₁₀) und 5 Tiere 40 Tage (S₄₀) lang 10 mg/kg KGW Ismelin täglich subkutan; diese Tiere wurden 24 Stunden nach der letzten Injektion getötet. 13 Tiere dienten als Kontrolle.
3. Die Untersuchung der Hoden und Nebenhoden ergab:
 - a) Eine Verringerung des Gewichtes der Hoden um 8,1% (P₄₀), 6,1% (S₁₀) und 6,5% (S₄₀) war statistisch nicht signifikant ($P > 0,2$; $> 0,4$; $> 0,2$).
Bei der Gruppe P₁₀ war eine Zunahme um 3,2% zu verzeichnen.
 - b) Eine Störung der Spermiogenese war in keiner Gruppe nachweisbar.
 - c) Der durchschnittliche Durchmesser der Hodentubuli war bei allen Gruppen gleich.
 - d) Die mit Guanethidin behandelten Tiere wiesen in den Nebenhodenschwänzen 32,1% (S₁₀) bzw. 60,5% (S₄₀) mehr Spermien auf als die Kontrollen.
Die Differenzen waren mit $P \leq 0,08$ bzw. $P \leq 0,05$ gesichert.
4. Es konnten keine Anhaltspunkte für eine direkte Steuerung der generativen Funktion des Hodens durch das vegetative Nervensystem gefunden werden.

Auch der Ausfall der Kreislaufregulation nach Applikation des Sym-

pathikolytikums blieb ohne Einfluß auf die Spermiogenese, so daß auch diese oft vermutete indirekte Wirkung des Vegetativums auf das Germinativum fraglich erscheint.

5. Auf Grund dieser Ergebnisse ist anzunehmen, daß der Sympathikus für den Transport der Spermien im Nebenhodenschwanz und im Vas deferens, nicht aber für den Spermientransport im Nebenhodenkopf und im Hoden verantwortlich ist.

Für eine Wirkung des parasympathischen Anteils des vegetativen Nervensystems auf Nebenhoden und Spermiogenese war kein Nachweis zu erhalten.

SUMMARY

1. A study was made of the effect of guanethidine (Ismelin), a sympatholytic drug, and of diphenyl-piperidinoethyl-acetamid (Hö 9980), a parasympatholytic drug, on spermatogenesis as well as on epididymis of 35 adult male rabbits.
2. The parasympatholytic drug "Hö 9980" had been injected subcutaneously in a dose of 0,5 mg/kg bodyweight for 10 days. After 10 days of the first treatment 6 animals have been slaughtered (group P₁₀) and other 7 animals have been slaughtered after 40 days (group P₄₀). 4 animals received for 10 days (group S₁₀) 10 mg/kg bodyweight guanethidine subcutaneously, while 5 animals got this dose for 40 days (group S₄₀). After 24 hours from the last injection the animals have been killed. 13 animals were used as a control.
3. The examination of testes and epididymes showed:
 - a) A reduction of the weight of the testes about 8,1% (P₄₀), 6,1% (S₁₀) and 6,5% (S₄₀) was statistically insignificant ($P > 0,2$; $> 0,4$; $> 0,2$). The weight of the testes was increased about 3,2% in group P₁₀.
 - b) In all experimental animals spermatogenesis was not influenced.
 - c) The mean diameter of the seminiferous tubules of the testes was the same in all groups of animals.
 - d) The tails of the epididymes of the animals, treated with guanethidine, contained about 32,1% (S₁₀) and 60,6% (S₄₀) respectively more spermatozoa than those of the control-animals. The differences were significant with $P \leq 0,08$ and $P \leq 0,05$ respectively.
4. There was no evidence that the germinal function of the testes is directly controlled by the vegetative nervous system. After the application of the sympatholytic drug the circulatory disorder remained without any effect on spermatogenesis. Therefore it appears that the supposition of an indirect effect of the vegetative nervous system via the blood pressure on spermatogenesis is questionable.

5. It can be supposed on the basis of these results that the sympathetic nerve is responsible not only for the transport of spermatozoa in the tail of the epididymis but also in the vas deferens, but neither in the head of the epididymis nor in the testis. The parasympathetic drug showed no effect on epididymis and on spermatogenesis.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Arnold, O.H. u. K. Kaiser (1960):
Die Behandlung schwerer Formen von arterieller
Hypertonie mit Guanethidin.
Dtsch. Med. Wschr. 85.
2. Arnold, O.H.: Die Therapie der malignen Hypertonie.
Verhandlung d. Dtsch. Ges. f. Kreislauffor-
schung.
28. Tagung zu Bad Nauheim vom 27. bis 29.
April 1962.
3. Bandmann, F. (1949): Über die Beeinflussung der Hodenfunktion durch
Resektion des lumbalen Grenzstranges.
Der Chirurg, 20, 132.
4. Bartorelli, C., Gargano, N., Regoli, D. u. A. Zanchetti (1960):
Die Wirkung langdauernder Guanethidinverab-
reichung auf die Nierenfunktion von Hochdruck-
kranken.
Dtsch. Med. Wschr. 85.
5. Bein, H.J. et al. (1955): -
Schweiz. Med. Wschr. 83, 1007.
zit. nach Sollmann (50).
6. Bertler, Ä., Carlsson, A. u. E. Rosengren (1956): -
Naturwiss., 43, 521.
zit. nach Kroneberg (33).
7. Biegert, W.: Persönliche Mitteilung.
8. Carlsson, A. u. N.A. Hillarp (1956): -
Kgl. Fysiogr. Sällsk. Lund Förn, 26, Nr. 8.
9. Cass, R., Kuntzmann, R. u. B.B. Brodie (1960):
Norepinephrine depletion as a possible
mechanism of action of guanethidine, a new
hypertensive agent.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 103, 871.

10. Clara, M.: Das Nervensystem des Menschen.
Barth, Leipzig 1959.
11. Cottier, P., Reubi, F. u. E. Dupasquier (1960):
Die Wirkung von Guanethidin auf den Hoch-
druck und die Nierenfunktion bei klinischer
und ambulanter Behandlung.
Dtsch. Med. Wschr. 85.
12. Coujard, R. (1952): Effects sur le testicule et l'èpididyme de la
phenolisation des fibres nerveuses.
C. r. Soc. Biol. (Paris), 146, 704.
13. Coujard, R. (1954): Contribution a l'ètude des voies nerveuses
sympathiques du testicule.
Arch. Anat. Microsc. (Paris), 43, 321.
14. Cranston, E.M. (1961): Anti-estrus drugs on subestrus of ovariectomized
C₃H Mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 108, 201.
15. Cross, B.A. u. T.D. Glover (1958):
The hypothalamus and seminal emission.
J. Endocrinol. 16, 385.
16. Da Rugna, D. u. H. Heusser:
Fortpflanzung.
aus: Physiologie und Pathophysiologie des
vegetativen Nervensystems.
Band II: Pathophysiologie
herausgegeben von M. Monnier
Hippokrates, Stuttgart 1963.
17. Dick, W. (1937): -
Zentralbl. f. Chir. 64, 2.
18. Dischler, W. (1960): Der Einfluß langdauernder Behandlung mit
Reserpin, Iproniazid und 5-Oxytryptamin auf
den oestrus-Zyklus von Mäusen erbreiner Stämme.
Naturwiss. 47, 401.
zit. nach Rona 224, 311, (1961).

19. Dzuik, Ph.J. u. H.W. Norton (1962):
Influence of drugs affecting the autonomic system on seminal ejaculation.
J. Reprod. Fert. 4, 47.
20. Fuller, R. (1963): Sexual changes in the male rat following chronic administration of reserpine.
Nature 200, 585.
21. Gillet, E. (1960): Effects of chlorpromazin and d-lysergic acid diethylamide on sex behavior of male rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. 103, 392.
zit. nach Rona 219, 332, (1960).
22. Hagen, E.: Zentrale Regulationssysteme.
aus: Physiologie und Pathophysiologie des vegetativen Nervensystems.
Band I: Physiologie
herausgegeben von M. Monnier
Hippokrates, Stuttgart 1962.
23. Heinke, E. u. R. Doepfmer:
Fertilitätsstörungen beim Manne.
aus: Jadasson, J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1960.
24. Hess, W.R.: Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems.
Schwabe, Basel 1948.
25. Hodson, N. (1964): Role of the hypogastric nerves in seminal emission in the rabbit.
J. Reprod. Fert. 7, 113.
26. Joel, C.A.: Entwicklungsgeschichte, Anatomie und Physiologie der menschlichen Gonaden.
aus: Physiologie und Pathophysiologie des vegetativen Nervensystems.
Band II: Pathophysiologie
herausgegeben von M. Monnier
Hippokrates, Stuttgart 1963.

27. Kaemmerer, K. (1958): Versuche mit Combelen an Säugetieren.
Vet. med. Nachr. 2.
28. Kaemmerer, K. (1962): Über die Wirkung von Tranquilizern auf
primäre und sekundäre Geschlechtsfunktionen
(am Modell des Propionylpromazins).
Zuchthygiene, Fortpflanzungsstörungen und
Besamung der Haustiere 6, Heft 5, 272 ff.,
Heft 6, 374 ff.
29. Karg, H. u. O. Kronthaler (1957):
Karyometrische Untersuchungen an den
Leydigischen Zwischenzellen von androgen-
und östrogenbehandelten Bullen.
Zuchthygiene, Fortpflanzungsstörungen und
Besamung der Haustiere, Bd. 1, 352.
30. Khazan, N., Sulmann, F.G. u. H.Z. Winnik (1960):
Effect of reserpine on pituitary - gonadal axis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 105, 201.
31. Kiessling, W. u. K. Huhnstock (1963):
Aspermatismus nach peroralen Gaben von
Guanethidin.
Klin. Wschr. 19, 948.
32. Krais, W., Lehr, H. u. W. Ries (1954):
Die Beeinflussung des Vaginalcyclus der
weißen Ratte durch Megaphen.
Arch. Gyn. 185, 40.
33. Kroneberg, H.G.: Pharmakologie der blutdrucksenkenden
Arzneimittel.
Verhandlung d. Dtsch. Ges. f. Kreislauf-
forschung.
28. Tagung zu Bad Nauheim vom 27. bis
29. April 1962.
34. Kroneberg, H.G. u. H.J. Schümann (1962): -
Arch. f. Exper. Path. Pharmak. 243, 16.
zit. nach Kroneberg 31.

35. Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion.
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957.
36. Leishmann, A.W.D. (1960):
Die Hochdruckbehandlung mit Guanethidin.
Dtsch. Med. Wschr. 85.
37. Lichtlen, P., Schaub, F. u. A. Bühlmann (1960):
Klinische und experimentelle Untersuchungen
über die blutdrucksenkende Wirkung von
Guanethidin.
Dtsch. Med. Wschr. 85, 1249.
38. Maxwell, R.A., Mull, R.P. u. A.J. Plummer (1959): -
Experientia 15, 267.
39. Meesmann, W. (1960): Klinische Erfahrungen bei der Behandlung der
arteriellen Hypertonie mit Guanethidin.
Dtsch. Med. Wschr. 85.
40. Mitchell, G.A.G. (1936):
The innervation of the kidney, ureter,
testicle and epididymis.
J. Anat. LXX, 10.
41. Monnier, M.: Physiologie des vegetativen Nervensystems.
aus: Physiologie und Pathophysiologie des
vegetativen Nervensystems.
Band I: Physiologie
herausgegeben von M. Monnier
Hippokrates, Stuttgart 1962.
42. Müller, L.R.: Lebensnerven und Lebenstriebe
3. Auflage
Springer, Berlin 1931.
43. Page, I.H. u. H.P. Dustan (1959):
A new potent antihypertensive drug.
Preliminary study of Guanethidine.
J. Amer. Med. Ass. 170, 1265.
zit. nach Kroneberg 31.

44. Peters, H. (1957): Über die feinere Innervation des Hodens insbesondere des interstitiellen Gewebes und der Hodenkanälchen beim Menschen. *Acta neurovegetativa* 15, 235.
45. Philippu, A. u. H.J. Schümann (1962): -
Arch. f. Exper. Path. Pharmac. 243, 26.
zit. nach Kroneberg 31.
46. Richardson, D.W. u. M.P. Stephenson (1960):
Über die Wirkung von Guanethidin auf den Blutdruck, das Herzzeitvolumen und die Nierenfunktion.
Dtsch. Med. Wschr. 85.
47. Schaumann, O. u. E. Lindner (1951):
Neue synthetische Verbindungen der "Polamidonreihe" mit parasymphatikolytischer Wirkung.
Arch. f. Exper. Path. Pharmac. 214, 93.
48. Signoret, J.P. (1962): Effect of Atropine on sexual behavior and the composition of bull semen.
Ann. Biol. Anim. 2, 163.
49. Simeone, F.A. (1933): A neuromuscular mechanism in the ductus epididymidis and its impairment by sympathetic denervation.
Amer. J. of Physiol. 103, 582.
50. Sollmann, T.: A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology.
8. Ed.
Saunders, Philadelphia a. London, 1957.
51. Spatz, H., Diepen, R. u. V. Gaupp (1948):
Zur Anatomie des Infundibulum und des Tuber cinereum beim Kaninchen.
Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilkunde 159, 229.
zit. nach Hagen (22).

52. Spatz, H.: Das Hypophysen-Hypothalamus-System in
Hinsicht auf die zentrale Steuerung der
Sexualfunktionen.
aus: Erstes Symposium der dtsh. Gesellschaft
f. Endokrinologie, Hamburg, 28. Febr. u.
1. März 1953.
Springer, Berlin 1953.
53. Stemmermann, G.N., Weiss, L., Auerbach, O. u. M. Friedemann
(1950): A study of the germinal epithelium
in male paraplegics.
Amer. J. of clin. Path. 20, 24.
54. Stieve, H.: Der Einfluß des Nervensystems auf Bau und
Tätigkeit der Geschlechtsorgane des Menschen.
Thieme, Stuttgart 1952.
55. Tuchmann-Duplessis, H. u. L. Mercier-Parot (1960):
Vergleichende Untersuchungen der Wirkung
von Reserpin und eines seiner Ester, des Syro-
singopins, auf den Genitaltraktus und die
endokrinen Drüsen der Ratte.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 251, 800.
zit. nach Rona (225), 311, (1961).
56. Walter, P.: Persönliche Mitteilung.
57. Westhues, M. und R. Fritsch: Die Narkose der Tiere.
Band II, Allgemeinnarkose.
Parey, Berlin 1961.
58. Wylie, D.W. (1961): Verstärkung der pressorischen Wirkung von
Guanethidin durch Hemmung der Catechin-
O-methyltransferase.
Nature 189, 490.
zit. nach Rona 235, 164, (1962).
59. - (1963): Die Sonderstellung des Ismelin in der Hyper-
toniebehandlung.
Medizinische Dokumentation CIBA, Heft 3.

60. Pollheide, W. (1958): Studien über die Beeinflussungsmöglichkeiten der Spermiogenese durch Substanzen, welche über das vegetativ-nervöse System wirken. Ztschr. f. Tierzüchtung u. Züchtungsbiologie 71, 193.

Außerdem wurden benutzt:

- Henrysson, St., Haseloff, O. W. und H. J. Hoffmann:
Kleines Lehrbuch der Statistik.
De Gruyter, Berlin 1960.
- Mudra, A.:
Statistische Methoden für Landwirtschaftliche Versuche.
Parey, Berlin 1958.

Herrn Prof. Dr. W. Leidl möchte ich für die Überlassung des Themas und für das besondere Interesse, das er dieser Arbeit entgegengebracht hat, herzlich danken.

Herrn Dr. M. Berchtold danke ich für seine Ratschläge bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse.

Mein Dank gilt auch Frl. L. Strubel für die Herstellung der histologischen Präparate.

Schließlich sei den Firmen CIBA AG und HOECHST AG für die Überlassung der Versuchspräparate gedankt.

LEBENS LAUF

Am 2. Juli 1937 wurde ich als Sohn des Postobersekretärs Wilhelm Schefels und seiner Ehefrau Helene, geb. Wolf, zu Moers am Niederrhein geboren. In Rheinhausen-Oestrum besuchte ich ab Herbst 1943 die evangelische Volksschule und bestand Ostern 1951 die Aufnahmeprüfung für die Quarta des Staatlichen Aufbaugymnasiums in Moers. Hier legte ich am 5. 3. 1958 die Reifeprüfung ab.

Zu Beginn des Wintersemesters 1958/59 ließ ich mich an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität in Gießen immatrikulieren und bestand dort am 18. 10. 1960 die tierärztliche Vorprüfung. Nach dem propädeutischen Semester verließ ich die Universität Gießen, um mein Studium an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität in München fortzusetzen. Die tierärztliche Prüfung legte ich hier im September 1963 ab.

